

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

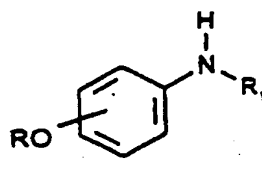
- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07C 271/28, 275/34, A61K 7/48</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/10318</b>
			(43) Date de publication internationale: 4 mars 1999 (04.03.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01856		(81) Etats désignés: BR, CA, CN, HU, JP, KR, MX, PL, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international: 26 août 1998 (26.08.98)			
(30) Données relatives à la priorité: 97/10710 27 août 1997 (27.08.97) FR		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).			
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): PHILIPPE, Michel [FR/FR]; 34, rue Pierre et Marie Curie, F-91320 Wissous (FR). TULOUP, Rémy [FR/FR]; 193, boulevard Brune, F-75014 Paris (FR). BLAISE, Christian [FR/FR]; 29, rue Jeanne d'Arc, F-94160 Saint Mandé (FR).			
(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal D.P.I., 90, rue du Général Roguet, F-92583 Clichy Cedex (FR).			
(54) Title: AMINOPHENOL DERIVATIVES AND THEIR USE IN COSMETICS			
(54) Titre: DERIVES D'AMINOPHENOL ET LEUR UTILISATION EN COSMETIQUE			
(57) Abstract			
<p>The invention concerns novel aminophenol derivatives, a composition containing them and their use in a composition as depigmenting and/or bleaching agent for human skin, hairs and/or hair. The invention also concerns a method for depigmenting and/or bleaching the skin, hairs and/or hair, which consists in applying on human skin, hairs and/or hair a composition containing said novel compounds (I).</p>			
			
(57) Abrégé			
<p>L'invention se rapporte à de nouveaux dérivés d'aminophénol, à une composition les comprenant et à leur utilisation dans une composition comme agent dépigmentant et/ou blanchissant de la peau humaine, des poils et/ou des cheveux. Elle se rapporte également à un procédé de dépigmentation et/ou de blanchiment de la peau, des poils et/ou des cheveux, consistant à appliquer sur la peau humaine, les poils et/ou les cheveux une composition comprenant ces nouveaux composés (I).</p>			

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Caméroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

## DERIVES D'AMINOPHENOL ET LEUR UTILISATION EN COSMETIQUE

La présente invention se rapporte à l'utilisation de dérivés d'aminophénol comme agents dépigmentants ou blanchissants dans une composition cosmétique et/ou dermatologique, à une composition cosmétique et/ou dermatologique comprenant ces dérivés et à de nouveaux dérivés d'aminophénol.

5

La couleur de la peau humaine est fonction de différents facteurs et notamment des saisons de l'année, de la race et du sexe, et elle est principalement déterminée par la nature et la concentration de mélanine produite par les mélanocytes. Les mélanocytes sont les cellules spécialisées qui par l'intermédiaire d'organelles particuliers, les mélanosomes, synthétisent la mélanine. En outre, à différentes périodes de leur vie, certaines personnes voient apparaître sur la peau et plus spécialement sur les mains, des taches plus foncées et/ou plus colorées, conférant à la peau une hétérogénéité. Ces taches sont dues aussi à une concentration importante de mélanine dans les kératinocytes situés à la surface de la peau.

15

De la même manière, la couleur des poils et des cheveux est due à la mélanine, lorsque les poils ou les cheveux sont foncés, certaines personnes désirent voir ceux-ci plus clairs. Ceci est particulièrement intéressant pour les poils qui sont moins visibles lorsqu'ils sont clairs que lorsqu'ils sont foncés.

20

Le mécanisme de formation de la pigmentation de la peau, des poils et des cheveux, c'est-à-dire de la formation de la mélanine est particulièrement complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :

25 Tyrosine ---> Dopa ---> Dopakinone ---> Dopachrome ---> Mélanine

La tyrosinase (monophénol dihydroxyl phénylalanine : oxygen oxydo-reductase EC 1.14.18.1) est l'enzyme essentielle intervenant dans cette suite de réactions. Elle catalyse notamment la réaction de transformation de la tyrosine en Dopa (dihydroxyphénylalanine) grâce à son activité hydroxylase et la réaction de transformation de la Dopa en dopakinone grâce à son activité oxydase. Cette tyrosinase n'agit que lorsqu'elle est à l'état de maturation sous l'action de certains facteurs biologiques.

35 Une substance est reconnue comme dépigmentante si elle agit directement sur la vitalité des mélanocytes épidermiques où se déroule la mélanogénèse et/ou si elle interfère avec une des étapes de la biosynthèse de la mélanine soit en inhibant une des enzymes impliquées dans la mélanogénèse soit en s'intercalant comme analogue structural d'un des composés chimiques de la chaîne de synthèse de la mélanine, chaîne qui peut alors être bloquée et ainsi assurer la dépigmentation.

40

Les substances les plus utilisées en tant que dépigmentants sont plus particulièrement l'hydroquinone et ses dérivés, en particulier ses éthers tels que le monométhyléther et le monoéthyléther d'hydroquinone. Ces composés, bien qu'ils présentent une efficacité certaine, ne sont malheureusement pas exempts d'effets secondaires du fait de leur toxicité, ce qui peut rendre leur emploi délicat, voire dangereux. Cette toxicité provient de ce qu'ils interviennent sur des mécanismes fondamentaux de la mélanogénèse en tuant

45

des cellules qui risquent alors de perturber leur environnement biologique et qui par conséquent obligent la peau à les évacuer en produisant des toxines.

5 Ainsi, l'hydroquinone est un composé particulièrement irritant et cytotoxique pour le mélanocyte, dont le remplacement, total ou partiel a été envisagé par de nombreux auteurs.

10 On a ainsi cherché des substances qui n'interviennent pas dans le mécanisme de la mélanogénèse mais qui agissent en amont sur la tyrosinase en empêchant son activation et sont de ce fait beaucoup moins toxiques. On utilise couramment comme inhibiteur de l'activation de la tyrosinase l'acide kojique qui complexe le cuivre présent dans le site actif de cette enzyme. Malheureusement, ce composé peut provoquer des réactions d'allergie ("Contact allergy to kojic acid in skin care products", Nakagawa M. et al., in Contact Dermatitis, Jan. 95, Vol 42 (1), pp.9-13). Ce composé est également instable en  
15 solution. ce qui complique quelque peu la fabrication de la composition.

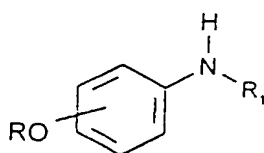
L'utilisation de substances dépigmentantes topiques inoffensives présentant une bonne efficacité est tout particulièrement recherchée en vue de traiter les hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire telles que les mélasmas idiopathiques, 20 survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou d'une contraception oestro-progestative, les hyperpigmentations localisées par hyperactivité et prolifération mélanocytaire bénigne, telles que les taches pigmentaires séniles dites lentigo actiniques, les hyperpigmentations ou dépigmentations accidentelles, éventuellement dues à la photosensibilisation ou à la cicatrisation post-lésionnelle, ainsi 25 que certaines leucodermies, telles que le vitiligo. Pour ces dernières (les cicatrisations pouvant aboutir à une cicatrice donnant à la peau un aspect plus blanc et les leucodermies), à défaut de pouvoir repigmenter la peau lésée, on achève de dépigmenter les zones de peau normale résiduelle pour donner à l'ensemble de la peau une teinte blanche homogène.

30 Aussi, il subsiste le besoin d'un nouvel agent blanchissant de la peau humaine, des poils et/ou des cheveux à action aussi efficace que ceux connus, mais n'ayant pas leurs inconvénients, c'est-à-dire qui soit non irritant, non toxique et/ou non allergisant pour la peau et stable dans une composition.

35 La demanderesse a trouvé de manière inattendue que des dérivés d'aminophénol présentent une activité dépigmentante, même à faibles concentrations, sans faire preuve de cytotoxicité.

40 Certains de ces dérivés sont déjà connus de US-A-2 663 730, US-A-3 933 470, GB-A-1 205 029, DD 107 449 ou de A. ETIENNE ET AL « Isocyanurates diméthylés-1.3 et arylés-5 », Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences, Série C : sciences chimiques, Vol. 279, 2 décembre 1974, pp. 969-972, par exemple. D'autres dérivés d'aminophénol ont été découverts par la Demanderesse.

45 La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'au moins un dérivé d'aminophénol de formule (I) suivante :



dans laquelle :

- 5 R représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-COR_2$ ,  
avec  $R_2$  représentant un radical choisi parmi un radical alkyle ou alkoxyle,  
saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$  à  $C_{30}$ , éventuellement hydroxylé,

$R_1$  est choisi parmi un radical de formules (a), (b) ou (c) suivantes :

- 10 (a)  $-CO-NR_3R_4$   
(b)  $-CO-O-R_5$   
(c)  $-SO_2-R_5$

avec  $R_3$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé,

- 15 avec  $R_4$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi un  
radical alkyle, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$  à  $C_{30}$ ,  
éventuellement hydroxylé,

avec  $R_5$  représentant un radical choisi parmi un radical alkyle, saturé ou  
insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$  à  $C_{30}$ , éventuellement hydroxylé,

- 20 dans une composition cosmétique dépigmentante et/ou blanchissante de la peau humaine,  
des poils ou des cheveux.

- 25 Ces composés présentent l'avantage d'être faciles à obtenir. Ils peuvent être notamment  
obtenus en faisant réagir un aminophénol avec une entité chimique activée, telle qu'un  
imidazolide ou un isocyanate, lorsque  $R_1$  est un radical de formule (a), un chloroformiate,  
lorsque  $R_1$  est un radical de formule (b), ou un chlorure de sulfonyle, lorsque  $R_1$  est un  
radical de formule (c).

- 30 Selon la présente invention, parmi les radicaux alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 30  
atomes de carbone, on peut citer avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, propyle,  
isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, octyle, nonyle, 2-éthyl-hexyl et dodécyle. De  
préférence, ces radicaux présentent de 1 à 12 atomes de carbone. De manière encore plus  
préférentielle, le radical alkyle comprend généralement de 1 à 6 atomes de carbone. On  
35 peut citer, comme radical alkyle inférieur, les radicaux méthyle, éthyle, propyle,  
isopropyle, tertibutyle, hexyle.

Parmi les radicaux alkyle linéaire ayant de 1 à 30 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, octyle, dodécyle, tridécyle, hexadécyle, béhényle, octadécyle, tétracosyl, hexacosyl, octacosyl et myricyl.

- 5 Parmi les radicaux alkyle ramifié ayant de 1 à 30 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux 2-éthyl-hexyle, 2-butyl-octyle, 2-hexyl-décyle.

Lorsqu'il est insaturé, on préfère un radical présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que les radicaux neryl, 2-nonyl 2-butényl, 6-(1,3-pentadiényl)-2,4,7-  
10 dodécanetrién-9-ynyl et plus particulièrement le radical allyle.

Lorsque le radical alkyle est cyclique, on peut notamment citer le radical cyclohexyle, cholestéryle ou terbutylcyclohexyle.

- 15 Lorsqu'il est hydroxylé, le radical comprend de préférence 1 à 6 atomes de carbone et 1 à 5 groupes hydroxyles.

Parmi les radicaux monohydroxyalkyle, on préfère un radical contenant de préférence 1 ou 3 atomes de carbone, notamment les radicaux hydroxyméthyl, 2-hydroxyéthyl, 2 ou 3-  
20 hydroxypropyle.

Parmi les radicaux polyhydroxyalkyle, on préfère un radical présentant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle et 2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyle.  
25

Les radicaux alkoxylés sont des radicaux alkyles, tels que notamment décrits ci-dessus, précédés d'un atome d'oxygène.

- De préférence, les dérivés d'aminophénol de la présente invention sont ceux pour lesquels  
30 l'une au moins et de préférence toutes les conditions ci-dessous sont respectées :

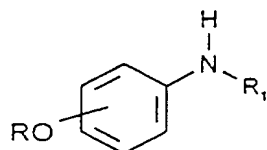
- R représente un atome d'hydrogène,
- la fonction -OR sur le radical phényl est en position ortho ou avantageusement en position para,
- R<sub>1</sub> est choisi parmi un radical de formules (a) ou (b).

35 Les composés de formule (I) sont plus particulièrement choisis parmi le N-éthylloxycarbonyl-4-amino-phénol ; le N-éthylloxycarbonyl-O-éthylloxycarbonyl-4-amino-phénol ; N-cholestéryloxycarbonyl-4-amino-phénol et le N-éthylaminocarbonyl-4-amino-phénol.  
40

La présente invention a également pour objet des compositions cosmétiques et/ou dermatologiques comprenant au moins un dérivé d'aminophénol de formule (I) et un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable. Cette composition est plus particulièrement destinée à un usage topique sur la peau et/ou ses phanères (cheveux,  
45 poils et ongles).

Cette composition cosmétique ou dermatologique est avantageusement destinée à dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

- 5 La présente invention a aussi pour objet l'utilisation de ces dérivés d'aminophénol dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine et/ou comme agent dépigmentant et/ou blanchissant de la peau, des poils ou des cheveux.
- 10 La présente invention a aussi pour objet de nouveaux dérivés d'aminophénol de formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

15

R représente un atome d'hydrogène ou un radical -COR<sub>2</sub>,

avec R<sub>2</sub> représentant un radical choisi parmi un radical alkyle ou alkoxy, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé,

20

R<sub>1</sub> est choisi parmi les radicaux suivants :

- (a) un radical -CO-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>
- (b) un radical cholestéryloxy-carbonyl
- (c) un radical -SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>

avec R<sub>3</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> à

25

C<sub>6</sub>, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé,

avec R<sub>4</sub> représentant un radical choisi parmi un radical alkyle, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, en C<sub>13</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé, et

avec R<sub>5</sub> représentant un radical choisi parmi un radical alkyle, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé.

30

La présente invention se rapporte également à un procédé cosmétique de dépigmentation et/ou de blanchiment de la peau humaine, des poils ou des cheveux consistant à appliquer sur la peau, les poils ou les cheveux une composition cosmétique selon l'invention.

35

La composition selon l'invention est appropriée pour une utilisation topique et contient donc un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau, les poils ou les cheveux.

40

Les dérivés d'aminophénol seront utilisés en une quantité efficace pour obtenir l'effet dépigmentant ou blanchissant désiré et cette quantité sera fonction de la nature des



dérivés d'aminophénol considérés. En particulier, les dérivés d'aminophénol de formule (I) peuvent être notamment présents dans la composition en une quantité allant de 0,001 à 10 % et de préférence de 0,005 à 5 % du poids total de la composition.

- 5 La composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces
- 10 sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

- Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse.
- 15 Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau ou sur les cheveux sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage. Elle peut également être sous une forme de shampooings ou après-shampooings.

- 20 De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les
- 25 absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules.

- 30 Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux
- 35 classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

- 40 Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

45

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-20, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

- 5 Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommages naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les  
10 polyéthylènes.

- Comme actifs, on peut utiliser notamment les polyols (glycérine, propylène glycol), les vitamines, les agents kératolytiques et/ou desquamants (acide salicylique et ses dérivés, alpha-hydroxyacides, acide ascorbique et ses dérivés), les agents anti-inflammatoires, les  
15 agents apaisants et leurs mélanges. On peut également associer les dérivés d'aminophénol à d'autres agents dépigmentants, tels que l'acide kojique ou l'hydroquinone et ses dérivés, ce qui permet d'utiliser ces derniers à des doses moins toxiques pour la peau. En cas d'incompatibilité, ces actifs et/ou les dérivés d'aminophénol peuvent être incorporés dans des sphérules, notamment des vésicules ioniques ou non-ioniques et/ou des  
20 nanoparticules (nanocapsules et/ou nanosphères), de manière à les isoler les uns des autres dans la composition.

- L'invention va maintenant être illustrée à l'aide des exemples qui suivent. Les  
25 concentrations sont données en pourcentage en poids.

### Exemples de composés

#### **Exemple 1**

- 30 le N-éthylloxycarbonyl-4-amino-phénol

- 20g de 4-amino-phénol ( $M_w = 109,13$  ; 0,18324 mole) sont mis en suspension dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, sous atmosphère inerte. On refroidit à une température de 0°C dans un bain de glace, puis on ajoute 16,4 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre ( $M_w = 79,10$  ;  
35  $d = 0,981$  ; 0,2034 mole). Ensuite on ajoute, goutte à goutte, de manière à maintenir à une température inférieure à 10°C; 17,6 cm<sup>3</sup> de chloroformiate d'éthyle ( $M_w = 108,53$  ;  $d = 1,13$  ; 0,18324 mole). On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant deux heures. On verse le mélange sur un litre d'eau glacée, puis on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau puis on sèche, filtre et évapore sous vide. Après  
40 recristallisation dans un mélange heptane-acétate d'éthyle, on obtient une poudre blanche de masse 21g, ce qui correspond à un rendement de 63%. La température de fusion du produit obtenu est de 127,2°C. Le spectre RMN <sup>1</sup>H et l'analyse élémentaire sont conformes au produit attendu.

**Exemple 2**

N-éthylloxycarbonyl-O-éthylloxycarbonyl-4-amino-phénol

10g de 4-amino-phénol ( $M_w = 109,13$  ; 0,0916 mole) sont mis en suspension dans 100  
5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, sous atmosphère inerte. On refroidit à une température  
de 0°C dans un bain de glace, puis on ajoute 8,2 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre ( $M_w = 79,10$  ;  
 $d = 0,981$  ; 0,102 mole). Ensuite on ajoute, goutte à goutte, de manière à maintenir à une  
température inférieure à 10°C; 9,8 cm<sup>3</sup> de chloroformiate d'éthyle ( $M_w = 108,53$  ;  $d =$   
1,13 ; 0,104 mole). On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant deux  
10 heures. On verse le mélange sur un litre d'eau glacée, puis on extrait à l'acétate d'éthyle.  
On lave la phase organique à l'eau puis on sèche, filtre et évapore sous vide. Après  
recristallisation dans l'éthanol, on obtient une poudre blanche de masse 18g, ce qui  
correspond à un rendement de 80%. La température de fusion du produit obtenu est de  
110,8°C. Le spectre RMN <sup>1</sup>H 200MHz et l'analyse élémentaire sont conformes au  
15 produit attendu.

**Exemple 3**

N-cholestéryloxycarbonyl-4aminophénol

20 21,8g de 4-amino-phénol ( $M_w = 109,13$  ; 0,2 mole) sont mis en suspension dans 200  
cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylacétamide anhydre, sous atmosphère inerte. Ensuite on ajoute,  
goutte à goutte, de manière à maintenir à une température inférieure à 30°C; 44,9 g de  
chloroformiate de cholestéryle ( $M_w = 449,11$  ; 0,1 mole). On maintient le mélange  
25 réactionnel sous agitation pendant deux heures. On verse le mélange sur cinq litres d'eau,  
puis on filtre et on sèche le précipité. Après recristallisation dans un mélange eau-  
éthanol, on obtient une poudre blanche de masse 46 g, ce qui correspond à un rendement  
de 88%. La température de fusion du produit obtenu est de 186,9°C. Le spectre RMN  
13C 100MHz et l'analyse élémentaire sont conformes au produit attendu.

**Exemple 4**

N-Ethylaminocarbonyl-4aminophénol

35 10 g de 4-amino-phénol ( $M_w = 109,13$  ; 0,0916 mole) sont mis en suspension dans 100  
cm<sup>3</sup> de N-méthylpyrrolidone anhydre, sous atmosphère inerte. Ensuite on ajoute, goutte à  
goutte, 6,5 g d'isocyanate d'éthyle ( $M_w = 71,08$  ; 0,0914 mole). On porte le mélange  
réactionnel à une température de 60°C sous agitation pendant deux heures. On verse le  
mélange sur un litre d'eau, puis on filtre et on sèche le précipité. Après recristallisation  
40 dans l'éthanol, on obtient une poudre blanche de masse 9 g, ce qui correspond à un  
rendement de 55%. La température de fusion du produit obtenu est de 173,4°C. Le  
spectre RMN <sup>1</sup>H 200MHz et l'analyse élémentaire sont conformes au produit attendu.

**45 Tests :**

Un test biologique a mis en évidence l'activité dépigmentante des dérivés d'aminophénol  
de formule (I)

Ce test correspond à celui décrit dans le brevet FR 2734825 déposé par la Demanderesse, ainsi que dans l'article de R. Schmidt, P. Krien et M. Régner, Anal. Biochem., 235(2), 113-18, (1996). Ce test est ainsi réalisé sur coculture de kératinocytes et de mélanocytes.

5

Pour chaque composé testé, il est déterminé la valeur de IC<sub>50</sub> qui correspond à la concentration micromolaire ( $\mu$ M) pour laquelle est observée 50% d'inhibition de la mélanogénèse.

10 Par ailleurs, une classe est donnée à chacun de ces composés pour leur activité dépigmentante maximale :

classe 1 : 10 à 30% d'inhibition de la mélanogénèse par rapport au témoin (même expérience sans composé à tester) ;

15 classe 2 : 30 à 60% d'inhibition de la mélanogénèse par rapport au témoin (même expérience sans composé à tester) ;

classe 3 : 60 à 100% d'inhibition de la mélanogénèse par rapport au témoin (même expérience sans composé à tester).

20 Les résultats sont rassemblés dans le tableau (1) suivant.

	IC 50 ( $\mu$ M)	Classe
Composé de l'exemple 1	1	3 à 1 $\mu$ M
Composé de l'exemple 2	50	3 à 200 $\mu$ M
Composé de l'exemple 3	10	3 à 200 $\mu$ M
Acide kojique	500	2 à 500 $\mu$ M

25 Ces composés de formule (1) présentent donc une plus grande efficacité dépigmentante que l'acide kojique. En outre, ils ont l'avantage de ne pas présenter de cytotoxicité à l'égard des kératinocytes et les mélanocytes, défaut majeur des dépigmentants existants.

### Exemples de compositions

#### **Exemple 5 : Crème traitante**

30

- |   |           |
|---|-----------|
| - Alcool cétylique                                      | 1,05 %    |
| - Stéarate de PEG-20 (Myrj 49 vendu par la société ICI) | 2 %       |
| - Cyclométhicone  | 6 %       |
| - Composé de l'exemple 1                                | 0,5 %     |
| 35 - Carbomer   | 0,6 %     |
| - Glycérine   | 3 %       |
| - Triéthanolamine                                       | 1 %       |
| - Conservateurs   | 0,5 %     |
| - Eau déminéralisée                                     | qsp 100 % |

40

La crème obtenue utilisée en application quotidienne, permet d'obtenir un blanchiment de la peau.

#### 5 Exemple 6 : Gel traitant

	- Propylène glycol	10	%
	- Alcool éthylique	40	%
	- Glycérine	3	%
10	- Composé de l'exemple 2	0,5	%
	- Conservateurs	0,15	%
	- Parfum	0,15	%
	- Eau déminéralisée	qsp 100	%

15 Le gel obtenu peut être utilisé quotidiennement et est apte à dépigmenter la peau.

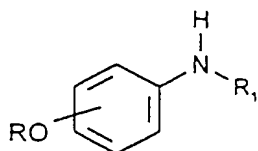
#### Exemple 7 : Stick traitant

20	- Cire de Carnauba	5	%
	- Ozokerite	7	%
	- Lanoline	6	%
	- Dioxyde de titane (pigments)	20	%
	- Amidon de riz (charge)	7	%
25	- EDTA	0,1	%
	- Composé de l'exemple 3	2	%
	- Perhydrosqualène	qsp 100	%

30 Le stick obtenu, utilisé sur les taches pigmentaires, permet de les atténuer voire de les faire disparaître.

## REVENDICATIONS

- 5 1. Utilisation d'au moins un dérivé d'aminophénol de formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

- 10 R représente un atome d'hydrogène ou un radical -COR<sub>2</sub>,  
avec R<sub>2</sub> représentant un radical choisi parmi un radical alkyle ou alkoxy,  
saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé,

R<sub>1</sub> est choisi parmi un radical de formules (a), (b) ou (c) suivantes :

- 15 (a) -CO-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>  
(b) -CO-O-R<sub>5</sub>  
(c) -SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>

avec R<sub>3</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé,

- 20 avec R<sub>4</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi un  
radical alkyle, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>,  
éventuellement hydroxylé,

avec R<sub>5</sub> représentant un radical choisi parmi un radical alkyle, saturé ou  
insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé,

- 25 dans une composition cosmétique dépigmentante et/ou blanchissante de la peau humaine,  
des poils ou des cheveux.

- 30 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit dérivé  
d'aminophénol présente l'une au moins et de préférence toutes les conditions ci-dessous :

- R représente un atome d'hydrogène,
- la fonction -OR sur le radical phényl est en position ortho ou avantageusement en position para,
- R<sub>1</sub> est choisi parmi un radical de formules (a) ou (b).

35

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit dérivé  
d'aminophénol est choisi parmi le N-éthylloxycarbonyl-4-amino-phénol ; le N-  
éthylloxycarbonyl-O-éthylloxycarbonyl-4-amino-phénol ; N-cholestéryloxycarbonyl-4-  
amino-phénol et le N-éthylaminocarbonyl-4-amino-phénol.

4. Utilisation d'au moins un dérivé d'aminophénol présentant la formule (I), tel que défini dans l'une des revendications 1 à 3, dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine.

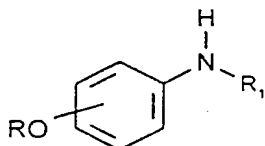
5. Composition cosmétique et/ou dermatologique comprenant au moins un dérivé d'aminophénol de formule (I) tel que défini à l'une des revendications 1 à 4 et un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable.

6. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle est destinée à dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

7. Composition selon l'une des revendications 5 à 6, caractérisée en ce que le dérivé d'aminophénol est présent en une quantité allant de 0,01 à 10 % et de préférence de 0,005 à 5 % du poids total de la composition.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisée en ce que la composition comprend en outre, au moins un actif choisi parmi les agents kératolytiques et/ou desquamants, anti-inflammatoires, apaisants, autres agents dépigmentants et leurs mélanges.

9. Dérivés d'aminophénol de formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-COR_2$ ,

avec  $R_2$  représentant un radical choisi parmi un radical alkyle ou alkoyle, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$  à  $C_{30}$ , éventuellement hydroxylé,

$R_1$  est choisi parmi les radicaux suivants :

(a) un radical  $-CO-NR_3R_4$

(b) un radical cholestéryloxy-carbonyl

(c) un radical  $-SO_2-R_5$

avec  $R_3$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé,

avec  $R_4$  représentant un radical choisi parmi un radical alkyle, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_{13}$  à  $C_{30}$ , éventuellement hydroxylé, et.

avec  $R_5$  représentant un radical choisi parmi un radical alkyle, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$  à  $C_{30}$ , éventuellement hydroxylé

10. Procédé cosmétique de dépigmentation et/ou blanchiment de la peau humaine, des  
5 poils ou des cheveux, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau, les poils ou les cheveux une composition décrite selon l'une des revendications précédentes 5 à 8.



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema Internationale No  
PCT/FR 98/01856

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07C271/28 C07C275/34 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DATABASE WPI Week 9722 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 97-241638 XP002086051 "Skin external agents used for whitening skin - contains 4-aminophenol and eg. polyoxyethylene" & JP 09 077655 A (MIKIMOTO SEIYAKU) , 25 mars 1997 voir abrégé	1,5
A	US 2 663 730 A (E.F.HILL ET AL) 22 décembre 1953 voir revendication 1 --- -/-	9

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 novembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/12/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Voyiazoglou, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT/FR 98/01856

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 933 470 A (B. CROSS ET AL) 20 January 1976 see column 7; example 11; table I ---	9
A	GB 1 205 029 A (SCHERING) 9 September 1970 see page 7, line 9 - line 10 ---	9
A	A. ÉTIENNE ET AL: "Isocyanurates diméthylés-1.3 et arylés-5" COMPTES RENDUS HEBDOMADAIRES DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES, SERIE C: SCIENCES CHIMIQUES., vol. 279, 2 December 1974, pages 969-972, XP000602110 MONTREUIL FR see page 970; example 1H ---	9
A	DD 107 449 A (P. GROSSE ET AL) 5 August 1974 see example 15 ---	9
P,A	FR 2 756 734 A (L'OREAL) 12 June 1998 see claims 1,4 -----	1,5

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dém. Internationale No

PCT/FR 98/01856

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2663730	A	22-12-1953	AUCUN	--
US 3933470	A	20-01-1976	US 3852332 A	03-12-1974
GB 1205029	A	09-09-1970	BE 703477 A	05-03-1968
			CH 491598 A	15-06-1970
			CS 168498 B	29-06-1976
			CS 168497 B	29-06-1976
			DE 1593520 A	13-08-1970
			DE 1643026 A	15-04-1971
			DK 118074 B	06-07-1970
			ES 344462 A	01-10-1968
			FI 45102 B	30-11-1971
			FR 1541152 A	
			LU 54163 A	25-09-1967
			NL 6712096 A,B	06-03-1968
			SE 328863 B	28-09-1970
			US 3879441 A	22-04-1975
DD 107449	A	05-08-1974	AUCUN	
FR 2756734	A	12-06-1998	AU 5226798 A	29-06-1998
			WO 9824407 A	11-06-1998

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01856

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C271/28 C07C275/34 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 9722 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 97-241638 XP002086051 "Skin external agents used for whitening skin - contains 4-aminophenol and eg. polyoxyethylene" & JP 09 077655 A (MIKIMOTO SEIYAKU) , 25 March 1997 see abstract	1,5
A	US 2 663 730 A (E.F.HILL ET AL) 22 December 1953 see claim 1	9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November 1998

Date of mailing of the international search report

11/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema Internationale No  
PCT/FR 98/01856

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 3 933 470 A (B. CROSS ET AL) 20 janvier 1976 voir colonne 7; exemple 11; tableau I ---	9
A	GB 1 205 029 A (SCHERING) 9 septembre 1970 voir page 7, ligne 9 - ligne 10 ---	9
A	A. ÉTIENNE ET AL: "Isocyanurates diméthylés-1.3 et arylés-5" COMPTES RENDUS HEBDOMADAIRES DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES, SERIE C: SCIENCES CHIMIQUES., vol. 279, 2 décembre 1974, pages 969-972, XP000602110 MONTREUIL FR voir page 970; exemple 1H ---	9
A	DD 107 449 A (P. GROSSE ET AL) 5 août 1974 voir exemple 15 ---	9
P,A	FR 2 756 734 A (L'OREAL) 12 juin 1998 voir revendications 1,4 -----	1,5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter. Application No

PCT/FR 98/01856

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2663730 A	22-12-1953	NONE	
US 3933470 A	20-01-1976	US 3852332 A	03-12-1974
GB 1205029 A	09-09-1970	BE 703477 A	05-03-1968
		CH 491598 A	15-06-1970
		CS 168498 B	29-06-1976
		CS 168497 B	29-06-1976
		DE 1593520 A	13-08-1970
		DE 1643026 A	15-04-1971
		DK 118074 B	06-07-1970
		ES 344462 A	01-10-1968
		FI 45102 B	30-11-1971
		FR 1541152 A	
		LU 54163 A	25-09-1967
		NL 6712096 A, B	06-03-1968
		SE 328863 B	28-09-1970
		US 3879441 A	22-04-1975
DD 107449 A	05-08-1974	NONE	
FR 2756734 A	12-06-1998	AU 5226798 A	29-06-1998
		WO 9824407 A	11-06-1998